

Inibidores da bomba de protões

Introdução

Os inibidores da bomba de protões (IBP) são dos fármacos mais usados em todo o mundo, senão os mais usados. Num artigo recente [1], foram identificados 28 milhões de utilizadores de IBP em 23 países em 65 artigos, indicando que quase um quarto dos adultos usa um IBP. Destes 63% tinham menos de 65 anos, 56% eram mulheres e 75% eram de etnia "branca". Quase 2/3 faziam doses mais altas do que as recomendadas, 25% continuavam o uso por mais de 1 ano e 28% continuava-o por mais de 3 anos.

Os IBP são a pedra angular do tratamento das úlceras duodenais e gástricas, do refluxo gastroesofágico, da síndrome de Zollinger-Ellison, da erradicação do *Helicobacter pylori* e da prevenção das úlceras associadas aos AINE. Além destas indicações, há um uso alargado *off-label* dos IBP.

Os IBP disponíveis em Portugal são o esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol e rabeprazol.

Farmacologia

Os IBP são inactivos na sua forma original e são rapidamente metabolizados pelo fígado. São pró-fármacos activados pelo meio ácido. Os IBP são inibidores potentes das enzimas ATPase H^+K^+ (bomba de protões) gástricas. O metabolismo dos IBP é dependente do citocromo P450, sendo a CYP2C19 e a CYP3A4 as principais isoenzimas [2]. O omeprazol é convertido para os metabolitos hidroxilo e 5-O-demetil pela CYP2C19 e para sulfona pela CYP3A4. De acordo com a velocidade metabólica do omeprazol, os indivíduos são classificados como metabolizadores extensos homozigóticos, metabolizadores extensos heterozigóticos e maus metabolizadores.

O omeprazol é uma mistura racémica de 2 enantiómeros R-omeprazol e S-omeprazol. Cada um dos enantiómeros tem uma afinidade diferente para a enzima CYP.

A relação do nível plasmático do IBP não é linear com a actividade inibitória, mas observou-se que o efeito anti-secretor está mais relacionado com a dose total do que com o pico.

Todos os IBP têm uma semivida de eliminação de cerca de 1 hora, mas o tempo para a concentração máxima varia de 1 a 5 horas dependendo da formulação e do efeito da comida [2]. De um modo geral, o lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, e rabeprazol têm uma eficácia

semelhante no tratamento das doenças relacionadas com o ácido. O S-omeprazol, designado esomeprazol, tem uma vantagem no metabolismo visto que a sua concentração plasmática é mais alta do que do omeprazol, melhorando o perfil do pH gástrico como esperado.

Todos os estudos mostram que o esomeprazol 40 mg 1x/dia é superior a todos os outros IBP nas doses normais em termos de atingir um pH gástrico mediano mais alto e um número maior de doentes que atingem um pH intragástrico ≥ 4.0 [2]. Visto que o esomeprazol é superior aos outros IBP na supressão gástrica, foram atingidos melhores índices de cura das doenças relacionadas com o ácido. No entanto, como a sua semivida é curta (60 a 90 minutos), não há fármaco presente durante a noite, pelo que para manter um nível razoável do fármaco, é preferível a dose 2x/dia que fornece uma supressão gástrica significativamente maior do que a dose 1x/dia.

Aplicações terapêuticas

Aqui vão ser referidas as aplicações dos IBP em diversas patologias, mas estas não serão discutidas, nem as alternativas terapêuticas, medicamentosas ou não medicamentosas. Por exemplo, no refluxo gastroesofágico (RGE), as alterações do estilo de vida, os antiácidos, o sucralfato e os antagonistas do receptor 2 da histamina são complementos ou alternativas aos IBP, mas não serão aqui discutidos.

O uso dos IBP de curto prazo é o que tem a duração até 8 semanas e o uso prolongado é o superior a 8 semanas.

Refluxo gastroesofágico

Os IBP são os fármacos mais eficazes no tratamento do RGE. Constituem a primeira linha de tratamento nos doentes com esofagite erosiva moderada a grave, complicações do RGE (úlceras ou estenose esofágica), esófago de Barrett e manifestações extra-esofágicas, como tosse crónica, asma, laringite posterior, sinusite, erosões dentárias, e fibrose pulmonar idiopática [3,4]. Os IBP usam-se em princípio uma vez por dia, embora na prática clínica seja comum administrá-los 2x/dia em doentes que não respondem a uma dose; a definição de RGE refractário requer a ausência de alívio sintomático com a dose 2x/dia.

A dose dos IBP mais comuns são: esomeprazol 40 mg; lansoprazol 30 mg; omeprazol 20 mg; pantoprazol 40 mg.

Como usar os IBP no RGE [4,5]

- Os IBP devem ser tomados 30 a 60 minutos antes de uma refeição, de preferência de manhã
- Se não houver resposta, a terapêutica deve ser otimizada
 - Confirmar a adesão ao regime de IBP e corrigir o tempo de ingestão
 - Se a adesão for correcta, dividir a dose, dando metade antes do pequeno-almoço e metade antes do jantar
- Doentes sem RGE não complicado que tiveram uma resposta aos IBP no curto prazo devem tentar parar a terapêutica; se os sintomas recorrerem, a terapêutica deve ser reiniciada na dose eficaz mais baixa
- A terapia prolongada com IBP deve considerar-se em doentes com esófago de Barret e RGE sintomático
- As doses usadas no tratamento prolongado devem ser avaliadas periodicamente de modo que seja prescrita a dose eficaz mais baixa
- O uso prolongado dos IBP não são indicações para o uso de rotina de probióticos para evitar infecções, aumentar a ingestão de cálcio, vitamina B₁₂ ou magnésio para além das recomendações alimentares; ou a monitorização da densidade mineral óssea ou os níveis de creatinina, magnésio ou vitamina B₁₂.
- Os doentes com esofagite erosiva ou complicações relacionadas com o RGE devem receber tratamento prolongado com IBP para a cura, controlo de sintomas e prevenção da recorrência
- Os doentes com RGE não erosivo e pirose episódica podem usar terapêutica com IBP intermitentemente ou SOS em alternativa ao uso diário

Úlcera péptica

Os IBP são os agentes gastroprotectores mais usados actualmente no tratamento da úlcera péptica.

As hemorragias são as complicações mais comuns das úlceras pépticas, sendo as questões mais importantes a perda contínua de sangue, a recorrência das hemorragias e a mortalidade. O tratamento urgente das hemorragias, além de outras medidas como endoscopia ou transfusão, os IBP devem ser usados em doses altas, com uma dose inicial de 80 mg IV, seguido por uma infusão contínua de 8mg/h por 72 horas, ou em doses intermitentes de 2 a 4 x/dia. Após 3 dias, pode iniciar-se uma dose diária por via oral. Os doentes com alto risco de nova hemorragia devem fazer a dose de IBP 2x/dia durante 10 dias, voltando depois à dose diária [6].

Profilaxia da úlcera péptica

Em doentes com factores de risco para úlcera péptica deve considerar-se a profilaxia primária, incluindo os doentes a tomar AINE, antiplaquetários e anticoagulantes [6]. A infecção por *Helicobacter pylori* também aumenta o risco de hemorragia e aumenta o risco dos doentes a tomar AINE e aspirina. Uma história prévia de hemorragia digestiva confere um dos maiores riscos de hemorragia recorrente e requer profilaxia secundária. Os IBP são os fármacos mais eficazes na profilaxia.

Indicações para a profilaxia da úlcera péptica [6,7]

- AINE mais factores de risco
 - História de úlcera péptica
 - Mais de 65 anos
 - Uso concomitante de agentes antiplaquetários, anticoagulantes orais, corticosteróides ou inibidores selectivos da recaptção da serotonina
- Passos chave na profilaxia
 - Testar (não invasivo) para infecção por *H pylori* e erradicá-lo se presente
 - Na presença de factores de risco, favorecer um inibidor selectivo da cicloxigenase 2 mais um IBP
- Uso de aspirina e antiplaquetários mais factores de risco
 - História de úlcera péptica
 - Uso concomitante de um segundo agente antiplaquetário, anticoagulante oral ou AINE
 - Mais de 70 anos
 - Infecção por *H pylori*
- Anticoagulante oral mais factores de risco
 - História de úlcera péptica
 - Uso concomitante de antiplaquetários e AINE
- Profilaxia de úlceras de stress
 - Não se recomenda a profilaxia por rotina em contexto de cuidados não-críticos
 - Recomenda-se a profilaxia em doentes com doenças críticas e outros factores de risco, os mais importantes dos quais são coagulopatia, ventilação mecânica por mais de 48 horas, insuficiência renal necessitando de terapêutica de substituição, doença hepática e scores elevados de falência orgânica
 - Doentes com uma indicação válida para IBP por outras razões, que tomavam essa medicação, devem continuá-la durante a hospitalização.

Erradicação do *Helicobacter pylori*

A erradicação do *H. pylori* faz-se com 2 a 3 antibióticos e um fármaco anti-secretor como os IBP durante 2 semanas. Na maioria dos casos, o fármaco anti-secretor é um dos IBP que deve ser administrado em dose alta [6] (ex., omeprazol 20 mg 2x/dia).

Síndrome de Zollinger-Elison

A síndrome de Zollinger-Elison caracteriza-se pela hipersecreção ácida gástrica resultando em doença péptica grave relacionada com o ácido e em diarreia [8].

Os IBP são altamente eficazes e considerados os fármacos de eleição para supressão da secreção ácida [8]. Teoricamente, a titulação do IBP deveria ser guiada pela secreção ácida. No entanto, na maioria dos casos a terapêutica é iniciada empiricamente. As doses iniciais recomendadas de omeprazol 60 mg/dia, esomeprazol 120 mg/dia ou pantoprazol 120 mg/dia,

divididas em 2 doses. Se houver hemorragia digestiva alta deve-se usar a via IV (ver acima). Os IBP têm de ser usados prolongadamente, por anos. Se se atingir um controlo clínico eficaz, pode tentar-se reduzir progressivamente a dose, o que é muitas vezes possível.

Efeitos indesejáveis do IBP

Os IBP são muitas vezes prescritos e até reivindicados pelos doentes como se tivessem apenas efeitos positivos (protectores do estômago) e fossem inócuos. No entanto, embora sejam fármacos relativamente seguros a curto prazo, o seu uso prolongado está longe de ser inócuo. Além dos problemas de saúde que directamente podem causar, o seu uso inapropriado aumenta os custos da saúde e o risco de polimedicação.

Os IBP podem provocar efeitos indesejáveis a curto e a longo prazo. Os efeitos mais comuns a curto prazo são geralmente ligeiros e incluem cefaleias, eritema, tonturas, obstipação, diarreia, náuseas e vômitos, flatulência e dor abdominal [9]. Com o seu uso prolongado, podem também produzir vários efeitos indesejáveis que se discutirão a seguir.

Alterações cognitivas

Vários estudos sugerem uma ligação entre o uso dos IBP e o declínio cognitivo e a demência, embora os resultados dos estudos sejam inconsistentes [10]. Num estudo epidemiológico envolvendo 70000 participantes com 75 anos ou mais, sem demência, verificou-se que os que tomaram prolongadamente IBP tiveram um risco significativamente aumentado de demência em comparação com os que não tomaram [11]. O mecanismo subjacente a esta relação é desconhecido. Os IBP podem alterar o pH nas células cerebrais, podendo resultar na acumulação do amiloide β [10]. No entanto, são necessários mais estudos para esclarecer esta associação.

Disfunção renal

Uma revisão sistemática recente abordou a associação entre o uso de IBP e a doença renal, como lesão renal aguda, nefrite intersticial aguda e doença renal crónica [12]. A nefrite intersticial aguda é um dos efeitos indesejados mais ligado aos IBP, embora seja rara. A lesão renal aguda pode ser acelerada pelo rápido declínio da função renal causada pelas patologias tubulointersticiais. A nefrite intersticial prolongada pode vir a resultar em insuficiência renal e em insuficiência renal crónica. O risco de dano renal é maior nos doentes com doenças renais pré-existent.

Estes dados foram contestados devido à qualidade dos estudos, tendo um nefrologista concluído que não há dados que liguem os IBP à incidência ou à progressão da doença renal crónica, não havendo necessidade de limitar o uso dos IBP em doentes com insuficiência renal crónica.

Refere ainda que não há dados que sugiram que a dose dos IBP necessite de ser ajustada nos doentes com função renal reduzida [13].

Risco cardiovascular

Vários estudos mostram uma ligação entre a exposição ao IBP e doenças cardiovasculares, embora esse risco não esteja estabelecido definitivamente [14]. Como eventos cardiovasculares adversos maiores (enfarte do miocárdio, trombozes de *stents* e revascularização de vaso alvo) e AVC. Os mecanismos que podem levar a esse risco não são claros, mas podem incluir níveis plasmáticos elevados de dimetilarginina assimétrica que causam a inibição da geração vascular de óxido nítrico, inibindo a enzima sintase do óxido nítrico [15]. Outros mecanismos envolvidos poderão ser a diminuição dos níveis de vitamina C e B12, arritmias relacionadas com hipomagnesemia e hipocalcemia e disfunção do endotélio. Os IBP parecem aumentar os níveis sanguíneos de cromogranina A que é um marcador de tumores neuroendócrinos, mas possivelmente também de doença cardiovascular. A cromogranina A e os seus peptídeos derivados, vasostatina e catestatina, provocam efeitos vasodilatadores e cardiorreguladores que podem ser adaptativos no curto prazo e maladaptativas no longo prazo [9]. Ainda, o efeito antiplaquetário do clopidogrel é comprometido pelos IBP devido à competição pela isoenzima CYP2C19 (ver à frente interações medicamentosas).

Risco de neoplasias

Vários estudos sugeriram uma ligação entre o uso prolongado de IBP e o risco aumentado de desenvolvimento de cancro gástrico, esofágico, colo-rectal e pancreático, embora os mecanismos subjacentes não sejam conhecidos [16]. No entanto, foram sugeridas algumas hipóteses para explicar a associação. Uma delas é a influência dos IBP no microbioma. Outra hipótese é o efeito na gastrina, visto que os IBP ao aumentarem o pH do estômago, produzem hipergastrinemia. Outro mecanismo possível para o contributo dos IBP para o desenvolvimento de cancro é a proliferação de células tipo enterocromafins no estômago.

Uma revisão recente indica que o uso prolongado dos IBP (mais de 3 meses) se associa significativamente a um risco elevado de cancro, enquanto um uso mais curto parece pôr um risco relativamente mais baixo [16]. O risco relativo parece mais associado ao omeprazol e ao lansoprazol e menos ao pantoprazol e ao esomeprazol.

Doença hepática

Os IBP têm sido ligados ao aumento do risco de complicações associadas à cirrose, como encefalopatia hepática, peritonite bacteriana espontânea e hepatocarcinoma [9]. O mecanismo do dano hepático associado não é completamente conhecido, mas a elevação do pH gástrico levando ao crescimento e à alteração da composição bacteriana intestinal pode resultar no aumento das concentrações de várias substâncias potencialmente nocivas, incluindo ácidos biliares secundários.

Infecções

As infecções por *Clostridioides difficile* associam-se ao uso dos IBP em doentes hospitalizados, por vezes com o uso curto (1 a 2 dias) [17]. Também o uso prolongado dos IBP se associa às infecções por *C. difficile* e às recorrências destas infecções [15]. A elevação do pH gástrico pode facilitar a esporulação do *C. difficile* e assim facilitar as infecções.

Os IBP associam-se a gastroenterites víricas, nomeadamente por Norovirus [18]. Um estudo mostrou também que o uso contínuo de IBP se associa a gastroenterites agudas durante os meses de inverno, quando a circulação de vírus entéricos é maior [19].

O risco de pneumonia da comunidade também parece estar associado ao uso dos IBP devido à aspiração de bactérias patogénicas ácidas e aumento da colonização da laringe, esófago e pulmões [15].

Parece também haver um maior risco de desenvolvimento de COVID-19 e também de morrer dela associado ao uso de IBP [15].

Risco de fracturas ósseas

Muitos estudos observacionais mostraram que o uso de IBP está significativamente associado a fracturas ósseas em adultos. No entanto, essa associação não parece ser causada por uma alteração significativa do metabolismo ósseo [20]. Há uma ausência de alterações no cálcio sérico e nos níveis de hormona paratireóide, assim como a manutenção de níveis normais de marcadores do *turnover* ósseo nos estudos controlados em adultos saudáveis e em populações gerais de mulheres com ≥ 60 anos. No entanto, o risco foi significativamente maior no grupo dos 60 a 79 anos com factores de risco prévios de fractura. Não há risco aumentado no grupo dos ≥ 80 anos. Não se verificou perda da densidade mineral óssea com o uso dos IBP em receptores de transplantes renais. O risco de fractura não aumentou mais em doentes com artrite

reumatóide. Pode concluir-se que embora estudos observacionais mostrem um risco aumentado de fracturas com o uso de IBP, requerendo o seu uso cauteloso, continua a não haver dados experimentais a explicar o risco [20].

Lúpus eritematoso induzido por fármacos

Parece haver uma associação entre os IBP e o risco lúpus eritematoso induzido por fármacos (LEIF). Um estudo que envolveu 2 grandes bases de dados de farmacovigilância parece confirmar esses dados [21]. Nesse estudo, os IBP associaram-se não só a lúpus cutâneo isolado, mas também a lúpus sistémico com ou sem envolvimento cutâneo. Entre os casos cutâneos, os subagudos são o subtipo mais comum, mas houve também, em muito menor número, lúpus discóide e túmido. A maioria dos casos ocorreu em mulheres. Com a suspensão dos IBP houve recuperação sem tratamento específico numa grande parte dos doentes.

Hipomagnesemia

O uso crónico de IBP pode induzir hipomagnesemia, possivelmente por diminuição da absorção intestinal. Uma das vias principais da absorção do magnésio no intestino é via o transportador TRPM6 (transient receptor potential (melastatin) 6). O magnésio intracelular regula a actividade do TRPM6 [22]. Sugeriu-se que a actividade deste transportador é regulada pelo pH e crê-se que um ambiente ácido aumenta a actividade do TRMP6 e os IBP aumentando o pH do intestino delgado diminuiriam a actividade do TRPM6 e assim a absorção de magnésio.

Outros efeitos indesejáveis

Outros efeitos relacionados com a absorção deficiente de nutrientes incluem: anemia por deficiência de ferro; deficiência de vitamina B12; hipocalcemia; hipocalcemia [15].

Interações medicamentosas

Dado os IBP serem dos fármacos mais usados e serem metabolizados via citocromo P450, é importante ter em mente as possíveis interações medicamentosas. No entanto, as fontes de informação, como Resumo das Características do Medicamento e os Verificadores de Interações (Interaction Checkers) incluem centenas de interações com os IBP, mas há pouca concordância na identificação de interações específicas [23]. Isto não é exclusivo dos IBP e reflecte a baixa qualidade dos dados que se baseiam em relatos de casos e estudos em voluntários [24]. Aqui vão ser apresentados alguns exemplos.

Os IBP aumentando o pH gástrico reduzem a absorção dos fármacos que necessitam de um meio ácido para serem dissolvidos, passo necessário para a absorção [24]. Os IBP reduzem a concentração plasmática dos antimicóticos cetoconazol e itraconazol. Também a concentração plasmática do imunomodulador micofenolato de mofetil. Interfere também com os antivíricos inibidores da protease atazanavir e indinavir. O uso combinado de IBP e de preparações de ferro oral reduz também a absorção destas.

Os IBP são metabolizados pelas isoenzimas CYP2C19 e CYP3A4 e, conseqüentemente, têm o potencial de competir com outros fármacos pelas mesmas isoenzimas, embora haja diferenças entre os diferentes IBP [24]. Potencialmente há fármacos que aumentam a concentração de, por exemplo, fenitoína, diazepam, carbamazepina, tracolimus e ciclosporina. O clopidogrel, que é um pró-fármaco, necessita de ser metabolizado no seu metabolito activo pela CYP2C19, no que é impedido pelos IBP, prejudicando potencialmente a sua eficácia; contudo, a relevância clínica deste efeito é motivo de discussão. O pantoprazol pode ser usado neste caso porque não inibe a CYP2C19. Este tipo de interacção pode ser minimizada separando a administração dos fármacos que interagem por algumas horas.

O uso concomitante de IBP com metformina pode potenciar a redução da absorção de vitamina B12, acção que cada um dos fármacos já faz [24].

Fármacos antineoplásicos

Há dados que mostram que os IBP podem ter impacto na eficácia de alguns antineoplásicos. Esta influência é particularmente importante com os inibidores da tirosina cinase e nos inibidores de *checkpoint* imunitário [25].

A maioria dos inibidores da tirosina cinase necessitam da acidez gástrica para a sua absorção. Algumas séries retrospectivas mostram que a prescrição concomitante com os IBP reduz o benefício na sobrevivência de alguns inibidores da tirosina cinase, como erlotinib, gefitinib e pazopanib. As relações entre o microbioma, o sistema imune e a eficácia da imunoterapia são conhecidas, assim como as modificações da flora intestinal pelos IBP [25]. Vários estudos retrospectivos demonstram que os doentes tratados com inibidores de *checkpoint* imunitário têm resultados piores, como sobrevivência global, sobrevivência livre de progressão e taxa de resposta, quando recebem IBP concomitantemente. Dados semelhantes foram observados em doentes tratados com palbociclib. Portanto, estas interacções devem ser tidas em conta.

Suspensão do tratamento

Um dos obstáculos à suspensão dos IBP é o receio do regresso dos sintomas que estavam controlados. De facto, pode ocorrer hipersecreção reactiva com a suspensão dos IBP, mas tendem a ser controláveis e transitórios [26]. Por isso, os doentes devem ser avisados dessa possibilidade e tranquilizados de que isso não significa necessariamente o regresso à situação de início do tratamento. Podem usar-se estratégias para evitar a suspensão abrupta, como redução progressiva da dose, por exemplo, de 2x/dia para 1, tomar metade da dose, tomar o fármaco em dias alternados or usar cursos curtos em SOS. Outro tipo de estratégia é mudar para um fármaco alternativo, como para um antagonista do receptor 2 da histamina.

Conclusão

A introdução dos IBP constituiu um grande avanço no tratamento das doenças associadas ao ambiente ácido do estômago e na protecção gástrica dos efeitos de alguns fármacos. No entanto, o seu uso frequente fora das indicações ou mais prolongado do que o necessário não é inócuo como muitas vezes é considerado pelos doentes. Os médicos por vezes não têm a noção dos possíveis efeitos indesejáveis dos IBP. Também a prática de prolongar as receitas dos doentes, por vezes iniciadas por outros, como no caso de um doente iniciar o tratamento no hospital e sair com uma receita de IBP que, depois, o médico assistente prolonga indefinidamente.

Os múltiplos efeitos indesejáveis dos IBP descritos são pouco frequentes e alguns não estão definitivamente confirmados. Portanto, embora o seu uso injustificado deva ser evitado, quando o seu uso prolongado se justificar, quer pelas doenças ou na protecção da toxicidade de fármacos atrás descritos, não devem, em geral, suspender-se porque o risco da suspensão ultrapassaria o risco dos efeitos indesejáveis. No caso particular da gastroprotecção, deve pensar-se também se o fármaco que a justifica necessita de ser mantido; os IBP não são os únicos que se mantêm sem justificação.

Referências

1. Shanika LGT, Reynolds A, Pattison S, Braund R. Proton pump inhibitor use: systematic review of global trends and practices. *Eur J Clin Pharmacol.* 2023;79(9):1159-1172. doi: 10.1007/s00228-023-03534-z.
2. Shin JM, Kim N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the proton pump inhibitors. *J Neurogastroenterol Motil.* 2013;19(1):25-35. doi: 10.5056/jnm.2013.19.1.25.

3. Naik RD, Vaezi MF. Extra-esophageal gastroesophageal reflux disease and asthma: understanding this interplay. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;9(7):969-82. doi: 10.1586/17474124.2015.1042861.
4. Fass R. Gastroesophageal Reflux Disease. *N Engl J Med.* 2022;387(13):1207-1216. doi: 10.1056/NEJMcp2114026.
5. Freedberg DE, Kim LS, Yang YX. The Risks and Benefits of Long-term Use of Proton Pump Inhibitors: Expert Review and Best Practice Advice from the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology.* 2017;152(4):706-715. doi: 10.1053/j.gastro.2017.01.031.
6. Almadi MA, Lu Y, Alali AA, Barkun AN. Peptic ulcer disease. *Lancet.* 2024;404(10447):68-81. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00155-7.
7. Clarke K, Adler N, Agrawal D, Bhakta D, Sata SS, Singh S, Gupta A, Pahwa A, Pherson E, Sun A, Volpicelli F, Cho HJ. Indications for the Use of Proton Pump Inhibitors for Stress Ulcer Prophylaxis and Peptic Ulcer Bleeding in Hospitalized Patients. *Am J Med.* 2022;135(3):313-317. doi: 10.1016/j.amjmed.2021.09.010.
8. Rossi RE, Elvevi A, Citterio D, Coppa J, Invernizzi P, Mazzaferro V, Massironi S. Gastrinoma and Zollinger Ellison syndrome: A roadmap for the management between new and old therapies. *World J Gastroenterol.* 2021;27(35):5890-5907. doi: 10.3748/wjg.v27.i35.5890.
9. Yibirin M, De Oliveira D, Valera R, Plitt AE, Lutgen S. Adverse Effects Associated with Proton Pump Inhibitor Use. *Cureus.* 2021;13(1):e12759. doi: 10.7759/cureus.12759.
10. Khan Z, Mehan S, Saifi MA, Gupta GD, Narula AS, Kalfin R. Proton Pump Inhibitors and Cognitive Health: Review on Unraveling the Dementia Connection and Co-morbid Risks. *Curr Alzheimer Res.* 2024;20(11):739-757. doi: 10.2174/0115672050289946240223050737.
11. Gomm W, von Holt K, Thomé F, Broich K, Maier W, Fink A, Doblhammer G, Haenisch B. Association of Proton Pump Inhibitors with Risk of Dementia: A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis. *JAMA Neurol.* 2016;73(4):410-6. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.4791.
12. Parmar MP, Kaleem S, Samuganathan P, Ishfaq L, Anne T, Patel Y, Bollu S, Vempati R. Impact of Proton Pump Inhibitors on Kidney Function and Chronic Kidney Disease Progression: A Systematic Review. *Cureus.* 2023;15(12):e49883. doi: 10.7759/cureus.49883.
13. Weir MR. Proton Pump Inhibitors and Kidney Disease: Fact or Fiction? *Am J Nephrol.* 2024;55(4):499-508. doi: 10.1159/000538755.
14. Malik N, Weintraub WS. The Cardiovascular Risk of Proton Pump Inhibitors and the Dangers of Polypharmacy. *Mayo Clin Proc.* 2021;96(10):2511-2513. doi: 10.1016/j.mayocp.2021.08.017.

15. Maideen NMP. Adverse Effects Associated with Long-Term Use of Proton Pump Inhibitors. *Chonnam Med J.* 2023;59(2):115-127. doi: 10.4068/cmj.2023.59.2.115.
16. Sawaid IO, Samson AO. Proton Pump Inhibitors and Cancer Risk: A Comprehensive Review of Epidemiological and Mechanistic Evidence. *J Clin Med.* 2024;13(7):1970. doi: 10.3390/jcm13071970.
17. Wombwell E, Chittum ME, Leeser KR. Inpatient Proton Pump Inhibitor Administration and Hospital-Acquired *Clostridium difficile* Infection: Evidence and Possible Mechanism. *Am J Med.* 2018;131(3):244-249. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.10.034.
18. Flynn TG, Olortegui MP, Kosek MN. Viral gastroenteritis. *Lancet.* 2024;403(10429):862-876. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02037-8.
19. Vilcu AM, Sabatte L, Blanchon T, Souty C, Maravic M, Lemaitre M, Steichen O, Hanslik T. Association Between Acute Gastroenteritis and Continuous Use of Proton Pump Inhibitors During Winter Periods of Highest Circulation of Enteric Viruses. *JAMA Netw Open.* 2019;2(11):e1916205. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.
20. Paudel Y, Najam B, Desai HN, Illango J, Seffah KD, Kumar M, Naveen N, Pachchipulusu VK, Penumetcha SS. Use of Proton Pump Inhibitors and Risk of Fracture in Adults: A Review of Literature. *Cureus.* 2023;15(12):e49872. doi: 10.7759/cureus.49872.
21. Bataille P, Lebrun-Vignes B, Tubach F, Aroux-Pavard M, Philibert C, Chasset F, Barbaud A. Proton Pump Inhibitors Associated with Drug-Induced Lupus Erythematosus. *JAMA Dermatol.* 2022;158(10):1208-1210. doi: 10.1001/jamadermatol.2022.2421.
22. Ehrenpreis ED, Jarrouj G, Meader R, Wagner C, Ellis M. A comprehensive review of hypomagnesemia. *Dis Mon.* 2022;68(2):101285. doi: 10.1016/j.disamonth.2021.101285.
23. Carollo M, Crisafulli S, Selleri M, Piccoli L, L'Abbate L, Trifirò G. Agreement of Different Drug-Drug Interaction Checkers for Proton Pump Inhibitors. *JAMA Netw Open.* 2024;7(7):e2419851. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.19851.
24. Tan CM, Juurlink DN. Navigating Drug Interactions with Proton Pump Inhibitors. *JAMA Netw Open.* 2024;7(7):e2419818. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.
25. Raoul JL, Hansten PD. Proton pump inhibitors and cancer treatments: Emerging evidence against coadministration. *Cancer Treat Rev.* 2024;129:102794. doi: 10.1016/j.ctrv.2024.102794.
26. Kahrilas P, Anastasiou F, Bredenoord AJ, El Serag HB, Labenz J, Mendive J, Savarino EV, Sifrim D, Udrescu M, Yadlapati R, Hungin AP. Proton Pump Inhibitors: Rational Use and Use-Reduction - The Windsor Workshop. *Dig Dis.* 2024;42(3):211-220. doi: 10.1159/000538399.

